

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-92847

(43)公開日 平成6年(1994)4月5日

| | | | | |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/23 | A B J | 9283-4C | | |
| | A D F | 9283-4C | | |
| | A D T | 9283-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

| | | | |
|----------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平4-243310 | (71)出願人 | 000181147 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地 |
| (22)出願日 | 平成4年(1992)9月11日 | (72)発明者 | 大 内 尉 義 東京都文京区白山4-37-12 |
| | | (72)発明者 | 折 茂 肇 東京都文京区大塚2-3-20-505 |
| | | (72)発明者 | 白 木 正 孝 東京都杉並区高井戸東3-17-1 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 渡辺 望 稔 (外1名) |

(54)【発明の名称】 骨粗鬆症治療剤

(57)【要約】

【構成】イコサペント酸エチルを有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療剤。

【効果】本発明の骨粗鬆症治療剤は、実験動物モデルにおいて骨比重の減少を有意に抑制するばかりでなく、実際のヒトでの骨粗鬆症の発症阻止、悪化防止・改善ならびに治療に有用である。本発明の治療剤は安全性においても優れた治療剤である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】イコサペント酸エチルを有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規な骨粗鬆症治療剤、詳細には、イコサペント酸エチル（以下「EPA-E」と略称することもある）を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】骨粗鬆症はその頻度の高さに加え身体各部の骨折を引き起こして、いわゆる「寝たきり老人」に至しめる原因疾患として、高齢化社会の進む現在、医療のみならず、社会問題としても注目されている。骨粗鬆症は、主に年齢50歳から75歳の女性に多くみられるI型骨粗鬆症と、主に年齢70歳以上の老人にみられるII型骨粗鬆症との二つの病型に主として分類される（リグズ ビーエル（Riggs BL et al）、ザ ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン（The New England Journal of Medicine）、314巻、1676頁、1986年）。ここで、I型骨粗鬆症は、基本的には骨吸収と骨形成との骨代謝が正常に比しともに亢進している高代謝回転型であるが、骨吸収が骨形成を上回っているために骨の減少を起こすものである。閉経に伴う女性ホルモンの減少が、骨吸収の亢進の病因となっていることが多い。一方、II型骨粗鬆症は、骨吸収・骨形成の代謝が正常に比し低下した、低代謝回転型であり、加齢に伴う骨細胞の分化誘導やその機能低下、寝たきり等の運動不足や骨形成能の低下の他、カルシウム摂取不足や腎機能低下によるビタミンDの産生減少等病因はかなり多様である。

【0003】以上のような病因・病態をふまえて、現在では、I型骨粗鬆症に対しては、骨吸収抑制を目的とした薬剤が主に使用され、II型骨粗鬆症に対しては骨形成促進を目的とした薬剤が主に使用される。I型骨粗鬆症に単独で使用する代表的治療薬としてエストロゲン製剤が挙げられるが、子宮出血や、長期投与により血栓症や癌の発症が報告されており、血栓症および乳癌や子宮癌などのエストロゲン依存性腫瘍の疑いのある患者には禁忌とされている。また、カルシウム製剤、活性型ビタミンD3製剤あるいはイブリフラボン等も骨粗鬆症の治療に用いられるが、悪心、嘔吐等の胃腸障害、ショック症状、過敏症等の副作用が発現することが認められている。骨粗鬆症は、治療期間のきわめて長い疾患であることから、このような副作用の発現しない安全な治療薬を開発することは、重要な課題である。

【0004】最近、精製魚油から得られた全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（以下

2

下「EPA」と略称する）を有効成分とした骨形成促進剤の特許出願がなされた（特開平第1-157912号）。しかし、この明細書は、動物の単離された骨芽細胞に対する、EPAフリー体の骨形成促進作用を示したものであり、破骨細胞に対する作用や骨吸収の抑制といった示唆はなく、また臨床に於ける有効性についても全く記述がない。前述したようにI型骨粗鬆症の治療に於いては、まず骨吸収の抑制を図らなければならない。したがって、先行技術において開示されている骨形成促進剤は、II型骨粗鬆症の治療を示唆したものであると考えられる。このことは、特開平第1-157912号の（発明の効果）の欄の記載からも明らかである。

【0005】また、上記特許出願の発明者の森田らは、卵巣摘出ラットに低Ca食を施した骨粗鬆症モデルにおけるEPAフリー体の効果を報告している（日本代謝学会雑誌 第9巻 第3号 307頁 1991年）。報告では、実験モデルにおいて特定の条件でEPAが骨形成促進作用を有する事を示唆しているが、実際に治療についての言及はない。

【0006】しかし、これら2件の先行技術で使用されているEPAはフリー体であり、塩やエステル、アミド等の他の誘導体の形でその利用やその有用性の開示はなく、また臨床上の有効性についても何等記載がない。EPAのフリー体は、粘膜刺激が強いことが知られ、臨床上、潰瘍惹起などの副作用が懸念される。

【0007】また、EPA-トリグリセリドを多く含む魚油の摂取が盛んな極北の住民（グイエルベルグ ジェーサー（Dyerberg J et al）、アメリカン ジャーナル オブ クリニカル ニュートリエント（Am J Clin Nutr）第28巻 958頁 1975年）に、骨量の減少が懸念されるという報告もあり（マゼス アル ビーラ（Mazess RB et al）、アメリカン ジャーナル オブ クリニカル ニュートリエント（Am J Clin Nutr）、第42巻 第1号 143頁 1985年）、EPAのヒトの骨粗鬆症に対する有用性についても、これまで定かではなかった。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明はEPA-Eを有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症治療剤である。

【0009】本発明者は、骨粗鬆症に対する安全な治療薬について鋭意研究を行ったところ、EPA-Eが、臨床上、骨粗鬆症の進行の防止・改善に極めて有用である事、特にI型に於いて有用である事を見いだした。本発明に於いて治療と、当該疾患の予防も含める。

【0010】以下、本発明について詳しく説明する。

【0011】本発明に於けるEPA-Eとは、全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（ethyl all-cis-5, 8, 11, 14,

17-icosapentaenoate)を指し、市販品の他、魚油を公知の方法で精製・エステル化処理して得ることが出来る。

【0012】本発明の治療剤の有効成分において、EPA-Eは、その純品を使用できることはもちろん、脂肪酸含量の50重量%以上、好ましくは85重量%以上がEPA-Eのものも使用できる。

【0013】本発明の治療剤は、有効成分を化合物単独で投与するか、或いは一般的に用いられる適当な担体または媒体の類、例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、必要に応じて滅菌水や植物油、更には無害性有機溶媒あるいは無害性溶解補助剤（たとえばグリセリン、プロピレングリコール）、乳化剤、懸濁化剤（例えばツイーン80、アラビアゴム溶液）などと適宜選択組み合わせる適当な医薬用製剤に調製することができる。

【0014】EPA-Eは高度に不飽和であるため、上記の製剤は、さらに、抗酸化剤たとえばブチレート化ヒドロキシルエー、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、医薬として許容されるキノンおよびα-トコフェロールを含有させることが望ましい。

【0015】製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、経口用液体製剤、座剤、シロップ剤、吸入剤、軟膏、注射剤（乳濁性、懸濁性、非水性）、あるいは用時乳濁または懸濁して用いる固形注射剤の形で、経口または非経口を問わず患者に投与される*

第1表

| | n | 比重 (g/cm ³) |
|--------------------------|---|-------------------------|
| コントロール (シャムオベ) | 8 | 1.580 ± 0.012 *** |
| OVX | 8 | 1.476 ± 0.009 |
| OVX + EPA-E 30 mg/kg | 5 | 1.531 ± 0.016 ** |
| OVX + EPA-E 300 mg/kg | 7 | 1.532 ± 0.006 *** |
| コントロール + EPA-E 300 mg/kg | 6 | 1.564 ± 0.015 *** |

: p < 0.01, *: p < 0.001 (対OVX群)

EPA-Eは、卵巣摘出による、I型骨粗鬆症モデルラットの骨比重の減少を有意に抑制した。

【0020】実験例2 I型骨粗鬆症モデルラットにおけるEPA-Eの影響(2)

I型骨粗鬆症モデルとして雌性ウィスター系ラット(8週齢、体重250~300g)を以下の3群(各群8匹)に分け実験を行った。1)コントロール群(シャム

第2表

| | n | 比重 (g/cm ³) |
|----------------|---|-------------------------|
| コントロール (シャムオベ) | 8 | 1.615 ± 0.007 *** |

*が、とりわけカプセルたとえば、軟質カプセルに封入しての経口投与が好ましい。なおEPAの高純度エチルエステル体(EPA-E)は副作用の発現が少ない安全な医薬品として既に市販されている。

【0016】本発明の治療剤の投与量は対象となる骨粗鬆症を治療するのに十分な量とされるが、治療剤の剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によってその量は異なる。一般的には、0.3~6g/日、好ましくは1~3g/日を3回に分けて、必要に応じて1回あるいは数回に分けて投与する。

【0017】以下に、本発明の治療剤の作用を具体例を挙げて説明する。

【0018】実験例1 I型骨粗鬆症モデルラットにおけるEPA-Eの影響(1)

I型骨粗鬆症モデルとして雌性ウィスター系ラット(8週齢、体重250~300g)を以下の5群(各群5~8匹)に分け実験を行った。1)コントロール群(シャムオベ群)、2)卵巣摘出(OVX)群、3)OVX+EPA-E 30mg/kg投与群、4)OVX+EPA-E 300mg/kg投与群、5)コントロール+EPA-E 300mg/kg投与群。シャムオベを除く他の3群に於いては生後8週目に卵巣を摘出し、脂肪無添加食+カカオ脂+0.5%Caの食餌にて飼育した。EPA-Eはそれぞれの量をアラビアゴム水に懸濁し、毎日経口的に投与した。8週間後、ラットを屠殺し、脛骨を採集し、その比重を比較した。結果を第1表に示す。

【0019】

※オベ群)、2)卵巣摘出(OVX)群、3)OVX+EPA-E 300mg/kg投与群。通常食から魚粉換えたF-1食+Ca 0.5%の食餌に切り換えた後、2週間後に卵巣摘出し、同食餌にて飼育した。その他は実施例1同様に実施した。結果を第2表に示す。

【0021】

| | | |
|-------------|-----------|-------------------|
| 5 | | 6 |
| OVX | | 8 1.564 ± 0.006 |
| OVX + EPA-E | 300 mg/kg | 8 1.585 ± 0.004 * |

*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$ (対OVX群)

本実験においてもEPA-Eは、卵巣摘出による、I型骨粗鬆症モデルラットの骨比重の減少を有意に抑制した。

【0022】

【実施例】以下に、本発明の治療剤のヒトの骨粗鬆症患者に対する効果を示し、具体的に説明する。

【0023】退行期骨粗鬆症患者を対象に、高純度EPA-E製剤（エパデル（商標）：持田製薬 6カプセル（EPA-Eとして1800mg）/日）を2ないし3回に分け、経口的に3〜6ヶ月間投与した。患者の投与

*と前と投与後における脊椎骨密度を測定し、その変化率をコントロール群（EPA-E非投与）のものと比較した。なお、骨密度の測定にあたっては、DPX（LUNER社製）を用い、二重エネルギー線吸収法（DPA）により、第2腰椎から第4腰椎までの平均骨密度（L2-L4 BMD (mg/cm²)）を測定した。

【0024】各群の投与前と投与後の骨密度および変化率（%）（平均値±標準誤差）を第3表に示す。

【0025】

第3表

| | L2 - L4 BMD | | |
|----------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| | 投与前(mg/cm ²) | 投与後(mg/cm ²) | 変化率(%) |
| EPA-E投与群 | 0.862 ± 0.024 | 0.879 ± 0.026 | 1.90 ± 0.80 |
| コントロール群 | 0.995 ± 0.094 | 0.977 ± 0.095 | -2.11 ± 0.75 |

この方法で測定される椎骨のBMDの増減は、椎骨における海綿骨の増減をよく反映しており、骨粗鬆症の進展をよく表す指標である。

【0026】EPA-E投与群における椎骨BMDの個々の変化率は、+4.0%、+2.2%、+0.2%および+1.2%であり、いずれもBMDは明らかに増加した。これに対し、EPA-E非投与群では、椎骨BMDは有意に減少していた。すなわち、高純度EPA-E製剤を投与する事により、退行期骨粗鬆症患者におけるBMDの変化は、有意に減少から増加へと転じた。またEPA-E投与群に於いて、特に副作用は認められなかった。

【0027】以上の結果、本発明の治療剤は、実際にヒトの骨粗鬆症においても高い有効率（事実上100%）を示す事が明らかとなり、その副作用も認められないことから、EPA-Eが、ヒトの骨粗鬆症において極めて有用である事が判明した。EPA-Eの、ヒトの骨粗鬆症における有用性を実証したのは、本発明が始めてである。さらに、EPA-EはEPAに比し、経口投与における毒性が軽減される。また、EPA（フリー体）は酸※

性であるため粘膜への刺激があり、一方、EPAを塩として投与する場合にはナトリウム、カリウム等のイオンも同時に摂取するため、長期の連続投与において塩類の過剰摂取の恐れがあるが、EPA-Eではその心配はない。EPA-Eはこうした点においても優れている。そして、EPA-Eは安全性に優れ、副作用も極めて少ない閉塞性動脈硬化症の治療薬として日本で使用されている。

【0028】

【発明の効果】EPA-Eを有効成分として含有することを特徴とする本発明の骨粗鬆症治療剤は、実験動物モデルにおいて骨比重の減少を有意に抑制するばかりでなく、実際のヒトでの骨粗鬆症の発症防止、悪化防止、改善ならびに治療に有用である。EPA-EはEPAに比し安全性においても優れており、また骨粗鬆症の治療に現在用いられている、エストロゲン製剤、活性型ビタミンD3等の医薬品にみられる副作用も殆どなく、高齢化社会にふさわしく安全性の高いものであるため、本治療剤の有用性は極めて大きい。

【手続補正書】

【提出日】平成4年11月10日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正内容】

【0023】退行期骨粗鬆症患者を対象に、高純度EPA-E製剤（エノバール（商標）：持田製薬 6カプセル（EPA-Eとして1800mg）／日）を2ないし3回に分け、経口的に3～6ヶ月間投与した。患者の投与前と投与後における脊椎骨骨密度を測定し、その変化率をコントロール群（EPA-E非投与）のものとは

較した。なお、骨密度の測定にあたっては、DPX（LUNER社製）を用い、二重エネルギーX線吸収法（DPXA）により、第2腰椎から第4腰椎までの平均骨密度（L2-L4BMD（g/cm²））を測定した。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正内容】

【0025】

第 3 表

| L ₂ - L ₄ BMD | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| | 投与前(g/cm ²) | 投与後(g/cm ²) | 変化率 (%) |
| EPA-E投与群 | 0.862 ± 0.024 | 0.879 ± 0.026 | 1.90 ± 0.80 |
| コントロール群 | 0.995 ± 0.094 | 0.977 ± 0.095 | -2.11 ± 0.75 |

この方法で測定される椎骨のBMDの増減は、椎骨における海綿骨の増減をよく反映しており、骨粗鬆症の進展

をよく表す指標である。